

Verfahren zur Hydrierung von Methylolalkanalen

Beschreibung

- 5 Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur katalytischen Hydrierung von Methylolalkanalen in der Flüssigphase an einem Hydrierkatalysator bei einem durch Zusatz von tertiärem Amin eingestellten pH-Wert von 6,3 bis 7,8 im Hydrierfeed.

- 10 Die katalytische Hydrierung von Carbonylverbindungen wie z.B. Aldehyden zur Herstellung einfacher und funktionalisierter Alkohole nimmt in den Produktionssträngen der chemischen Grundstoffindustrie eine bedeutende Stellung ein. Besonders gilt dies für die Hydrierung von Aldehyden, die über Oxosynthese oder Aldolreaktion zugänglich sind.

- 15 Durch Aldolreaktion von Alkanalen mit überschüssigem Formaldehyd in Gegenwart stöchiometrischer Mengen an Base werden Methylolalkanale zugänglich. Aus WO 01/51438 ist es bekannt, anorganische Hydroxide wie Natriumhydroxid oder Calciumhydroxid als Base einzusetzen. WO 98/28253 beschreibt Amine als basische Katalysatoren der Aldolisierung und WO 98/29374 basische Ionentauscher. Das Methylol-
- 20 alkanal wird nach diesen Verfahren als 20 bis 70 Gew.-%ige wässrige Lösung erhalten. Der pH-Wert dieser wässrigen Lösung liegt nur bei 3,5 bis 6,0, da der basische Katalysator der Aldolisierung auch die Cannizzaro-Reaktion des Formaldehyds zu Ameisensäure katalysiert, die wiederum die Base zumindestens teilweise neutralisiert.

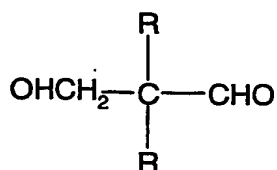
- 25 Will man mehrwertige Alkohole wie Pentaerythrit, Neopentylglykol oder Trimethylolpropan aus wässrigen Methylolalkanal-Lösungen herstellen, müssen diese Lösungen hydriert werden.

- 30 Diese Hydrierung wird im allgemeinen bei Temperaturen von über 80°C durchgeführt. Es werden Rückspaltungen der Methylolgruppe zu freiem Aldehyd und darüber hinaus Ether-, Ester- und Acetalbildung im Hydrierreaktor beobachtet. Diese Nebenreaktionen führen zu niedrigen Hydrierselektivitäten und zu niedrigen Ausbeuten an mehrwertigem Alkohol.

- 35 Zudem sind viele Hydrierkatalysatoren unter diesen Bedingungen nicht stabil. Insbesondere Katalysatoren auf Basis der Oxide des Aluminiums und Siliziums wie sie aus EP-A 44 444 und WO 95/32171 bekannt sind, verlieren in Gegenwart dieser wässrigen Methylolalkanallösungen unter Hydrierbedingungen durch Austrag von Siliciumdioxid an Härte und werden schlimmstenfalls unbrauchbar.

Der Erfindung lag daher die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur katalytischen Hydrierung von Methylolalkanalen bereitzustellen, bei dem die Rückspaltung von einmal gebildeten Methylolalkanalen weitgehend unterdrückt, die Bildung von Ethern, Estern und Acetalen weitgehend verhindert und ein positiver Effekt auf die mechanische Stabilität des Katalysators ausgeübt wird. Zudem sollte das Verfahren mehrwertige Alkohole mit guten Hydrierselektivitäten und Ausbeuten zugänglich machen.

Diese Aufgabe wird gelöst durch ein Verfahren zur katalytischen Hydrierung von Methylolalkanalen der allgemeinen Formel



in der R^1 und R^2 unabhängig voneinander eine weitere Methylolgruppe oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 22 C-Atomen oder eine Aryl- oder Aralkylgruppe mit 6 bis 33 C-Atomen bedeuten, in der Flüssigphase an einem Hydrierkatalysator, dadurch gekennzeichnet, dass durch Zusatz mindestens eines tertiären Amins im Hydrierfeed ein pH-Wert von 6,3 bis 7,8 eingestellt wird.

Unter Hydrierfeed wird in dieser Anmeldung eine Methylolalkanal der allgemeinen Formel I enthaltende wässrige Lösung, insbesondere eine 20 bis 80 Gew.-% Methylolalkanal enthaltende wässrige Lösung, verstanden. Ein solcher Hydrierfeed wird bevorzugt gemäß WO 98/28253 durch Kondensation von Aldehyden mit Formaldehyd hergestellt.

Es wird dabei so verfahren, dass der Aldehyd mit der 2- bis 8-fachen Mengen Formaldehyd in Gegenwart eines tertiären Amins (Aldolisierung) umgesetzt wird, und man das so erhaltene Reaktionsgemisch in zwei Lösungen auftrennt, wobei eine Lösung das erwähnte Methylolalkanal und die andere Lösung nicht umgesetztes Ausgangsprodukt aufweist. Diese letzte Lösung wird in die Reaktion zurückgeführt. Die Auftrennung erfolgt durch Destillation oder einfaches Abtrennen der wässrigen von der organischen Phase. Die das Methylolalkanal enthaltende wässrige Lösung kann als Hydrierfeed in dem erfindungsgemäßen Verfahren eingesetzt werden.

Es ist jedoch auch möglich die wässrige Methylolalkanallösung als Hydrierfeed nach anderen Verfahren des Standes der Technik, beispielsweise nach den aus WO 01/51438, WO 97/17313 und WO 98/29374 bekannten Verfahren herzustellen.

In einer bevorzugten Variante des erfindungsgemäßen Verfahrens wird eine besonders Formaldehyd-arme oder Formaldehyd-freie wässrige Methylolalkanallösung als Hydrierfeed eingesetzt. In einer Formaldehyd-armen Methylolalkanallösung liegt der Gehalt an Formaldehyd unter 5 Gew.-%. Die Abtrennung von Formaldehyd aus dem Aldolisierungsaustrag, der beispielsweise gemäß WO 98/28253 erhalten wurde, kann nach den aus dem Stand der Technik bekannten Verfahren, beispielsweise durch Destillation, erfolgen.

Bei dem Methylolalkanal der allgemeinen Formel I handelt es sich bevorzugt um Dimethylolalkanal, Pentaerythrose oder Hydroxypivalinaldehyd.

Der Hydrierfeed wird vor dem Hydrierreaktoreingang mit tertiärem Amin vermischt bis der Hydrierfeed einen pH-Wert von 6,3 bis 7,8 aufweist. Es ist auch möglich, den Hydrierfeed und das tertiäre Amin getrennt in den Reaktor einzuspeisen und dort zu vermischen.

Als geeignete tertiäre Amine werden die in DE-A 25 07 461 aufgeführten Amine beispielhaft genannt. Als tertiäre Amine sind Tri-n-C₁-bis C₄-alkylamine bevorzugt und Trimethylamin, Triethylamin, Tri-n-propylamin und Tri-n-butylamin besonders bevorzugt.

Amine sind besonders vorteilhaft zur pH-Einstellung zu verwenden, da sie mit Ameisensäure thermisch zersetzbare Salze bilden, welche nach der Hydrierung wieder gespalten werden können. Somit kann ein Salzanfall vermieden werden und das tertiäre Amin kann in den Prozess rückgeführt werden.

Besonders vorteilhaft ist die Verwendung desselben tertiärenamins im Aldolisierungsprozess zum Methylolalkanal – der Kondensation von höherem Aldehyd und Formaldehyd – und in der Hydrierung. Die Messung des pH-Werts erfolgt mit den bekannten Techniken, vorzugsweise mit einer Glaselektrode und einem pH-Meter.

Erfindungsgemäß verwendbare Katalysatoren sind für Hydrierungen geeignete Katalysatoren, die bevorzugt mindestens ein Metall der Nebengruppe 8 bis 12 des Periodensystems der Elemente wie Fe, Ru, Os, Co, Rh, Ir, Ni, Pd, Pt, Cu, Ag, Au, Zn, Cd, Hg, bevorzugt Fe, Co, Ni, Cu, Ru, Pd, Pt, besonders bevorzugt Cu, bevorzugt auf einem üblichen Trägermaterial, besonders bevorzugt auf einem aus den Oxiden des Titans, Zirkoniums, Hafniums, Siliziums und/oder Aluminiums aufweisen. Die Herstellung der erfindungsgemäß verwendbaren Katalysatoren kann nach aus dem Stand der Technik bekannten Verfahren zur Herstellung derartigen Trägerkatalysatoren erfolgen. Bevorzugt verwendet werden können auch Trägerkatalysatoren, die Kupfer auf einem Alumi-

niumoxid- oder Titandioxid-haltigen Trägermaterial in An- oder Abwesenheit eines oder mehrerer der Elemente Magnesium, Barium, Zink oder Chrom aufweist. Derartige Katalysatoren und ihre Herstellung sind aus WO 99/44974 bekannt.

- 5 Weiterhin sind kupferhaltige Trägerkatalysatoren wie sie z.B. in WO 95/32171 beschrieben sind und die in EP-A 44 444 und DE 19 57 591 offenbarten Katalysatoren für die erfindungsgemäße Hydrierung geeignet.

- 10 Die Hydrierung kann diskontinuierlich oder kontinuierlich z.B. in einem mit einer Katalysatorschüttung gefüllten Reaktorrohr, bei dem die Reaktionslösung über die Katalysatorschüttung z.B. in Riesel- oder Sumpffahrweise, wie in DE-A 19 41 633 oder DE-A 20 40 501 beschrieben, geleitet wird. Es kann vorteilhaft sein, einen Teilstrom des Reaktionsaustrages, gegebenenfalls unter Kühlung, zurückzuführen und wieder über das Katalysatorfestbett zu leiten. Ebenso kann es vorteilhaft sein, die Hydrierung
- 15 in mehreren hintereinander geschalteten Reaktoren durchzuführen, beispielsweise in 2 bis 4 Reaktoren, wobei in den einzelnen Reaktoren vor dem letzten Reaktor, die Hydrierreaktion nur bis zu einem Teilumsatz von z.B. 50 bis 98 % durchgeführt wird und erst im letzten Reaktor die Hydrierung vervollständigt wird. Dabei kann es zweckmäßig sein, den Hydrieraustrag aus dem vorangehenden Reaktor vor dessen Eintritt in den
- 20 nachfolgenden Reaktor zu kühlen, beispielsweise mittels Kühlvorrichtungen oder durch Eindüsen kalter Gase, wie Wasserstoff oder Stickstoff oder Einleiten eines Teilstroms an kalter Reaktionslösung.

- 25 Die Hydriertemperatur liegt im allgemeinen zwischen 50 und 180°C, bevorzugt 90 und 140°C. Als Hydrierdruck werden im allgemeinen 10 bis 250 bar, bevorzugt 20 bis 120 bar angewandt.

- Die Hydrierung kann unter Zugabe eines inerten Lösungsmittels durchgeführt werden. Als Lösungsmittel sind cyclische Ether, wie THF oder Dioxan, als auch acyclische
- 30 Ether einsetzbar, ebenso niedere Alkohole z.B. Methanol, Ethanol oder 2-Ethylhexanol.

- Im übrigen können beliebige Hydriermethoden angewendet und Hydrierkatalysatoren eingesetzt werden, wie sie für die Hydrierung von Aldehyden üblich und in der Standardliteratur eingehend beschrieben sind.
- 35

Beispiel 1

Hydrierung von Hydroxypivalinaldehyd zu Neopentylglykol

Hydrierfeed

- 5 1,1 mol Isobutyraldehyd wurden mit 1 mol Formaldehyd in Form einer 40 %igen Lösung und 4 mol.-% Trimethylamin, bezogen auf Isobutyraldehyd, bei 75°C 1 h lang gerührt. Die Reaktionslösung wurde eingeeengt, indem bei Normaldruck Leichtsieder wie beispielsweise Isobutyraldehyd und ein Teil des Wassers abdestilliert wurden. Der erhaltene Sumpf bestand aus 75 Gew.-% Hydroxypivalinaldehyd, 20 Gew.-% Wasser und ca. 5 Gew.-% sonstigen organischen Nebenkompenten.

Verwendeter Katalysator

Es wurde Katalysator G gemäß WO 95/32171 verwendet.

15 Hydrierung

- Als Ausgangslösung diente das vorstehend als Hydrierfeed beschriebene Gemisch. Dieses Gemisch wurde durch Zusatz von Trimethylamin jeweils auf den in Tabelle 1 angegebenen pH-Wert eingestellt und in einem Hydrierreaktor mit Flüssigkeitskreislauf (Kreislauf: Zulauf = 10:1) mit einer Katalysatorbelastung von 0,3 kg_{HPA}/l_{kat} x h in Rieselfahrweise bei 40 bar und 125°C über den Katalysator gepumpt. In einem Nachreaktor wurde im geraden Durchgang bei 40 bar und 125°C der Umsatz vervollständigt.

- Einen Vergleich des erfindungsgemäßen Verfahren mit den Vergleichsbeispielen 1 und 2, bei denen der pH-Wert des Hydrierfeeds jeweils außerhalb des erfindungsgemäßen Bereichs liegt, zeigt Tabelle 1.

Zur pH-Wert-Messung wurde ein pH-Meter der Firma Knick Modell 766 mit einer Glaselektrode N1041A der Firma Schott verwendet.

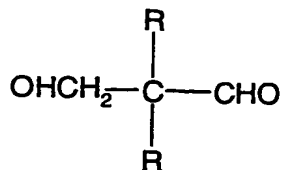
30 Tabelle 1:

Bsp.	pH-Wert	HPA ² [GC-Gew.-%]	NPG ³ [GC-Gew.-%]	i-BuOH ⁴ [GC-Gew.-%]	HPN ⁵ [GC-Gew.-%]	Acetal ⁶ [GC-Gew.-%]	Selektivität
V1	5,3 ¹	0,03	91,97	2,63	0,92	0,43	96,71
1	7,4	0,02	93,04	2,10	0,90	0,11	97,83
V2	8,3	0,07	91,89	3,08	1,04	0,09	96,62

¹ ohne Zusatz von Amin² HPA = Hydroxypivalinaldehyd³ NPG = Neopentylglykol⁴ i-BuOH = iso-Butylalkohol35 ⁵ HPN = Hydroxypivalinsäureneopentylglykolester⁶ Acetal = NPG-Hydroxypivalinaldehyd-Acetal

Patentansprüche

1. Verfahren zur katalytischen Hydrierung von Methylolalkanalen der allgemeinen Formel



in der R¹ und R² unabhängig voneinander eine weitere Methylolgruppe oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 22 C-Atomen oder eine Aryl- oder Aralkylgruppe mit 6 bis 33 C-Atomen bedeuten, in der Flüssigphase an einem Hydrierkatalysator, dadurch gekennzeichnet, dass durch Zusatz mindestens eines tertiären Amins im Hydrierfeed ein pH-Wert von 6,3 bis 7,8 eingestellt wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, dass der Hydrierfeed weniger als 5 Gew.-% Formaldehyd aufweist
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2 dadurch gekennzeichnet, dass ein Tri-n-alkylamin verwendet wird.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3 dadurch gekennzeichnet, dass Tri-methylamin, Triethylamin, Tri-n-propylamin und oder Tri-n-butylamin zugesetzt wird.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass der Hydrierkatalysator mindestens ein Metall der Nebengruppen 8 bis 12 des Periodensystems der Elemente aufweist.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass es sich um einen Trägerkatalysator handelt.
7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass als Trägermaterial die Oxide des Titans, Zirkoniums, Hafniums, Siliciums und/oder Aluminiums verwendet werden.
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 5 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass der Hydrierkatalysator Kupfer auf einem Aluminiumoxid- oder Titandioxid-haltigen

Trägermaterial in An- oder Abwesenheit eines oder mehrerer der Elemente Magnesium, Barium, Zink oder Chrom aufweist.

- 5 9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass es sich um Hydroxypivalinaldehyd, Pentaerythrose oder Dimethylolbutanal handelt.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/003951

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07C29/141 C07C31/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 92/22521 A (ARISTECH CHEMICAL CORP) 23 December 1992 (1992-12-23) claims 1-12; examples 17-19	1-9
A	EP 0 522 368 A (ARISTECH CHEMICAL CORP) 13 January 1993 (1993-01-13) claims 1-29; examples 1-8	1-9

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 August 2004

Date of mailing of the international search report

30/08/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kleidermigg, O

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/003951

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9222521	A	23-12-1992	AT 141908 T	15-09-1996
			CA 2089566 A1	18-12-1992
			DE 69213169 D1	02-10-1996
			DE 69213169 T2	23-01-1997
			EP 0543970 A1	02-06-1993
			JP 5117187 A	14-05-1993
			JP 6500799 T	27-01-1994
			JP 3229318 B2	19-11-2001
			WO 9222521 A1	23-12-1992
			US 5532417 A	02-07-1996
			US 5146012 A	08-09-1992
			US 5185478 A	09-02-1993
EP 0522368	A	13-01-1993	US 5146012 A	08-09-1992
			AT 143351 T	15-10-1996
			AT 150439 T	15-04-1997
			CA 2072485 A1	29-12-1992
			CA 2072534 A1	29-12-1992
			DE 69214026 D1	31-10-1996
			DE 69214026 T2	06-02-1997
			DE 69218309 D1	24-04-1997
			DE 69218309 T2	26-06-1997
			EP 0522367 A1	13-01-1993
			EP 0522368 A1	13-01-1993
			JP 5117187 A	14-05-1993
			JP 5201898 A	10-08-1993
			US 5532417 A	02-07-1996

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/003951

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07C29/141 C07C31/20

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07C

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 92/22521 A (ARISTECH CHEMICAL CORP) 23. Dezember 1992 (1992-12-23) Ansprüche 1-12; Beispiele 17-19	1-9
A	EP 0 522 368 A (ARISTECH CHEMICAL CORP) 13. Januar 1993 (1993-01-13) Ansprüche 1-29; Beispiele 1-8	1-9

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

3. August 2004

Absenddatum des Internationalen Recherchenberichts

30/08/2004

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

Kleidermigg, O

INTERNATIONALER RESEARCHBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/003951

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9222521	A	23-12-1992	AT 141908 T 15-09-1996
			CA 2089566 A1 18-12-1992
			DE 69213169 D1 02-10-1996
			DE 69213169 T2 23-01-1997
			EP 0543970 A1 02-06-1993
			JP 5117187 A 14-05-1993
			JP 6500799 T 27-01-1994
			JP 3229318 B2 19-11-2001
			WO 9222521 A1 23-12-1992
			US 5532417 A 02-07-1996
			US 5146012 A 08-09-1992
			US 5185478 A 09-02-1993
EP 0522368	A	13-01-1993	US 5146012 A 08-09-1992
			AT 143351 T 15-10-1996
			AT 150439 T 15-04-1997
			CA 2072485 A1 29-12-1992
			CA 2072534 A1 29-12-1992
			DE 69214026 D1 31-10-1996
			DE 69214026 T2 06-02-1997
			DE 69218309 D1 24-04-1997
			DE 69218309 T2 26-06-1997
			EP 0522367 A1 13-01-1993
			EP 0522368 A1 13-01-1993
			JP 5117187 A 14-05-1993
			JP 5201898 A 10-08-1993
			US 5532417 A 02-07-1996